

## TUMOR MALIGNO DE LOS BRONQUIOS Y DEL PULMÓN

### Codificación CIE10

C34 tumor maligno de los bronquios y del pulmón

**Problema:**El cáncer de pulmón presenta dos tipos principales, el cáncer de células pequeñas y el cáncer de células no pequeñas. El cáncer de células pequeñas es muy agresivo y más frecuente en fumadores; generalmente el 60% de pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico. El carcinoma de células no pequeñas es más variable y su evolución depende del tipo histológico. Tumor maligno de pulmón (adenocarcinoma 49%, carcinoma de células escamosas 19,4%, neoplasias epiteliales 19%). Generalmente el enfoque terapéutico es parecido. El factor de riesgo más importante para la aparición del cáncer de pulmón es el fumar. Para los fumadores, el riesgo de cáncer de pulmón es en promedio, diez veces más alto que para los no fumadores. Los ex fumadores siguen teniendo un riesgo elevado de cáncer de pulmón durante años después de dejar de fumar. La exposición a altos niveles de contaminación, radiación y asbesto también aumentan el riesgo.

Se debe en la actualidad practicar un estudio molecular de el EGFR y KRAS, en efecto, la mutación del EGFR en especial la delección del exón 19, mutación del 21 y 18 confieren sensibilidad a una terapia con inhibidores de la tirosin kinasa, una mutación del Kras confiere resistencia a una terapia con un inhibidor de la Tirosin Kinasa.

Pueden desarrollarse nuevas mutaciones en el EGFR como la conocida T790M que confiere resistencia adquirida a la terapia con Inhibidor de la Tirosin kinasa.

Adicionalmente hay un grupo de pacientes con carcinoma a células no pequeñas de pulmón que pueden tener el rearrreglo génico EML4-ALK, que los hace muy sensibles a una terapia con inhibidores del ALK.

### Estadíos tumor maligno de los bronquios y pulmón

Estadíos	Descriptor TNM
IA	T1a N0M0 T1bN0M0
IB	T2aN0M0
IIA	T1aN1M0 T1bN1M0 T2aN1M0 T2bN0M0
IIB	T2bN1M0
IIB	T3 N0 M0
IIIA	T3 N1 M0
IIIB	T4N0M0 T4N1M0
	T4N2M0 T4N3M0
	T1-2-3N3M0
IV	Cualquier T NM1a o cualquier T N M1b
<b>Tumor (T)</b>	
T0	No hay evidencia de tumor primario
TX	Tumor primario no evaluable
TIS	Carcinoma in situ
T1	T1a tumor < 2 cm T1b tumor > 2 cm pero < 3 cm
T2	Tumor > 3 cm y < de 7 cm y/o compromiso del bronquio principal 2 cm o más distal a la carina, y/o invasión de la pleural visceral, y/o atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, sin comprometer todo el pulmón T2a tumor > 1 cm y < de 5 cm T2b tumor > 5 cm y < 7 cm
T3	Tumor > 7 cm o tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina; asociada con atelectasia o

Estadíos	Descriptores TNM
	neumonitis obstructiva, que se extiende al hilio pero no compromete todo el pulmón. O nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquiera tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o tumor con derrame pericárdico o pleural, nervio recurrente laríngeo O nódulos tumorales separados en diferentes lóbulos ipsilaterales
<b>Compromiso de ganglios linfáticos (N) Descriptor</b>	
NX	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis ipsilaterales a ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares y a ganglios intrapulmonares
N2	Metástasis ipsilaterales mediastinales y/ o a ganglios linfáticos por debajo de la carina
N3	Metástasis en el mediastino contralateral, hilio contralateral, escaleno ipsilateral o contralateral o ganglios linfáticos supraclaviculares
<b>Metástasis (M) Descriptor</b>	
MX	No pueden ser evaluadas
M0	No metástasis distantes
M1	Metástasis distantes presentes M1a Nódulos pulmonares separados en lóbulos contralaterales, nódulos pleurales, o derrame pleural o pericárdico maligno M1b metástasis a distancia

The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revisión of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007; 2: 706-714

## TRATAMIENTO DE CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS SEGÚN ESTADÍOS:

**Estadio I A:** Cirugía + vigilancia

**Estadio I B:** Cirugía + quimioterapia adyuvante

### Estadio II

Cirugía con márgenes de resección positivos: nueva cirugía + quimioterapia

Cirugía con márgenes de resección positivos: radioterapia + quimioterapia

Cirugía con márgenes de resección negativos: quimioterapia

### Estadio III A:

Evaluar posibilidad quirúrgica

Es operable

Cirugía con márgenes de resección negativos quimioterapia + radioterapia.

Cirugía con márgenes de resección positivos: quimioterapia y radioterapia concomitantes r + quimioterapia adyuvante.

Es marginalmente operable.

Quimioterapia y radioterapia concomitantes preoperatorias + cirugía + quimioterapia.

Es inoperable quimioterapia y radioterapia concomitante

### Estadio III B

Buenas condiciones del paciente: quimioterapia+ radioterapia concomitantes + quimioterapia.

Malas condiciones del paciente: quimioterapia + radioterapia no concomitante ó radioterapia sola

### Estadio IV

Buenas condiciones del paciente < 70 años: quimioterapia + anticuerpo monoclonal( bevacizumab o Cetuximab )

Malas condiciones del paciente > 70 años  
 Si hay mutación de EGFR: Tratamiento con anti EGFR (erlotinib, gefitinib).  
 Si no hay mutación de EGFR quimioterapia.

**Enfermedad en recaída**

Si la lesión es única y localizada, evaluar la factibilidad de tratamiento local (cirugía y/o radioterapia).  
 Si es sistémica, quimioterapia con esquemas que no se hayan utilizado anteriormente ( Docetaxel, Premetrexed, Erlotinib, Dupleta de quimioterapia con platino +- bevacizumab si se uso previamente Erlotinib o Gefitinib)), los pacientes con EGFR mutado pueden en tercera línea ser tratados con Erlotinib o Gefitinib hasta progresión. El Premetrexed no se recomienda en pacientes con carcinomas escamosos.

**ESTADIOS CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS**

Se usan los siguientes estadios para el cáncer de pulmón de células pequeñas:

**Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado, con enfermedad limitada:**

Tumor confinado a un hemitorax y a los ganglios linfáticos regionales que pueden incluirse en un solo campo de radioterapia. Los ganglios linfáticos mediastinales contralaterales y los linfáticos supraclaviculares ipsilaterales son generalmente clasificados como una enfermedad limitada.

**Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo, con enfermedad extensa:**

Enfermedad no es limitada, incluye presencia de derrame pleural maligno. Los ganglios linfáticos hiliares contralaterales y los ganglios linfáticos supraclaviculares contralaterales son generalmente clasificados como una enfermedad extensa

**TRATAMIENTO CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS SEGÚN ESTADÍOS:**

**Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio limitado, enfermedad limitada:**

**Puede incluir los siguientes procedimientos:**

Quimioterapia y radioterapia simultánea dirigida al pecho. Más tarde, se puede administrar radioterapia dirigida al cerebro para pacientes con respuestas completas.

Enfermedad limitada: quimioterapia + radioterapia

**Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extensivo, enfermedad extensa:**

**Puede incluir los siguientes procedimientos:**

Quimioterapia con dobletes de platino.

Tratamientos paliativos (radioterapia para dolor).

Enfermedad extensa: quimioterapia.

**Cáncer de pulmón de células pequeñas recidivante:**

**Puede incluir los siguientes procedimientos:**

Quimioterapia.

Radioterapia, como terapia paliativa para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Enfermedad en recaída: combinaciones de quimioterapia ó cuidado paliativo

**Selección de los medicamentos o esquemas de elección:**

	<i>Principios activos</i>	Eficacia	Seguridad	Conveniencia	Niveles
<b>1</b>	Paclitaxel + carboplatino	+	+	++	<b>3</b>
<b>2</b>	Cisplatino + gencitabina	+	+	++	<b>3</b>
<b>3</b>	Cisplatino + vinorelbina NR*	+	+	++	<b>NR*</b>
<b>4</b>	Pemetrexed NR*	+	+	++	<b>NR*</b>

<b>5</b>	Cisplatino+ etopósido	+	+	+	+	<b>3</b>
<b>6</b>	Paclitaxel + carboplatino	+	+	+	+	<b>3</b>
<b>7</b>	Pemetrexed + cisplatino	+	+	+	+	<b>3</b>

*NR\* No se encuentra registrado en la edición séptima del CNMB.*

## ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CANCER DE CELULAS NO PEQUEÑAS:

### ADYUVANCIA:

#### Después de cirugía

1.- Paclitaxel 225 mg/m<sup>2</sup>, día 1 + Carboplatino AUC\*6, día 1, (de acuerdo con la correspondiente tabla), Cada 21 días hasta progresión. Por 6 ciclos

\*AUC (Area Under Curve [concentración plasmática]). En general se considera como tal 450 mg/m<sup>2</sup>/día.

2.- Gencitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 y 8 + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días por 6 ciclos

3.- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 + vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1, 8, 15 y 22 cada 28 días, por 4 ciclos

4.- Pemetrexed **NR\*** 500 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 + cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1.

En adenocarcinoma exclusivamente cada 21 días por 4 a 6 ciclos.

#### Quimioterapia y radioterapia simultáneas:

1.- Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1, 8, 29 y 36 + etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> día 1 a 5 y 29 a 33, simultáneamente con radioterapia.

2.- Paclitaxel 45 - 50 mg/m<sup>2</sup>, IV, semanal + carboplatino AUC 2 semanal simultaneo a radioterapia.

Carboplatino AUC\*5, IV.

\*AUC (Area Under Curve [concentración plasmática]). En general se considera como tal 450 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### Quimioterapia inicial + radioterapia:

1.- Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, + carboplatino AUC de 6\*, IV día 1, cada 21 días, por 2 ciclos + radioterapia no simultaneas.

\*AUC (Area Under Curve [concentración plasmática]). En general se considera como tal 450 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### Quimioterapia - enfermedad metastásica o recaída:

Pueden usarse esquemas que se utilizan en Adyuvancia

1.- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1 + gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>, día 1 y 8 cada 3 semanas + bevacizumab **NR\*** 15 mg/kg ó 7.5 mg/kg. El bevacizumab debe darse hasta progresión de la enfermedad.

2.- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1 + vinorelbina **NR\*** 25 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 y 8 cada 3 semanas + cetuximab **NR\*** 400 mg/m<sup>2</sup>, IV, primera semana y 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente. Debe continuarse Cetuximab por 4-6 ciclos adicionales luego de la quimioterapia.

3.- Erlotinib **NR\*** 150 mg, vía oral diariamente en pacientes con EGFR mutado.

4.- El concepto de mantenimiento luego de terapia para estadios IV es decir luego de 4-6 ciclos se ha introducido recientemente, e involucra a pacientes sin evidencia de progresión de la enfermedad. Aquellos pacientes que junto a la quimioterapia recibieron agentes biológicos deberían continuar con estos hasta progresión de la enfermedad u toxicidad inaceptable.

El Pemetrexed debería continuarse en pacientes con histología otra que la escamosa luego de los 4-6 primeros ciclos de quimioterapia con Platino-Pemetrexed con Pemetrexed en mantenimiento si no hay evolución de la enfermedad hasta progresión. Hay dos estudios recientes que añaden luego de la

quimioterapia inicial 4-6 ciclos mantenimiento con Premetrexed u Erlotinib. El Docetaxel también puede usarse en mantenimiento.

En caso de necesidad de una tercera línea, el Erlotinib se ha mostrado superior al mejor cuidado de soporte en lo que concierne la sobrevida

#### **ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CANCER DE CELULAS PEQUEÑAS:**

Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> IV, día 1 + etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> día 1 a 3. Ó  
Carboplatino aire bajo la curva de 5-6 dia1 y Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> dia 1 a 3.

Cada 21 días, por 4 a 6 ciclos.

En caso de compromiso renal se puede utilizar carboplatino AUC 5 - 6, en lugar de cisplatino.

El cáncer de pulmón de células pequeñas es bastante sensible a la quimioterapia. Los pacientes con estado limitado de la enfermedad tienen elevadas tasas de respuesta. En pacientes con enfermedad avanzada las tasas de respuesta son menores, parciales. La regresión del tumor ocurre rápidamente y alivia sensiblemente los síntomas. El pronóstico de los pacientes con recaídas es pobre.

#### **Tumores pulmonares metastásicos**

El pulmón es un sitio frecuente de metástasis a partir de otros cánceres primarios. Usualmente la enfermedad metastásica es incurable; sin embargo se presentan excepciones, de tumores primarios cuyas metástasis pulmonares han sido extirpadas con cierto éxito, como el caso de sarcomas osteogénicos, con resultados positivos por la resección de las metástasis pulmonares.

---

#### **REGISTRO DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN QUIMIOTERAPIA**

- **Cisplatino** (Ver descripción en tumor maligno de estómago)
- **Etopósido** (Ver descripción en tumor maligno de estómago)
- **Carboplatino** polvo para inyección 150 - 450 mg.
- **Paclitaxel** (Ver descripción en tumor maligno de próstata)
- **Vinorelbina** NR\*
- **Premetrexed**NR\*

---

#### **Carboplatino**

**Presentación:** polvo para inyección 150 - 450 mg.

#### **Indicaciones:**

Quimioterapia antineoplásica para cáncer de cabeza y cuello, ovarios, testículo, vejiga, pulmones, esófago, neuroblastomas, sarcomas y otros.

#### **Posología:**

Existen diversos protocolos de acuerdo con el tipo y estadio de la neoplasia.

Carboplatino AUC\*5, día 1, (de acuerdo con la correspondiente tabla),

\*AUC (Area Under Curve [concentración plasmática]). En general se considera como tal 450 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### **Precauciones:**

Si se produce extravasación suspender administración IV. No administrar por vía IM o SC. Disminuir dosis e intervalos en alteraciones de la función renal. Niños. Ancianos. Alteraciones auditivas. Neuropatías. Enfermedades neuromusculares. Fármacos neurotóxicos y ototóxicos. Gota.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes incluyendo el platino. Mielosupresión. Insuficiencia renal severa. Sangrado activo. Embarazo, lactancia. Vacunas vivas (Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus).

**Efectos indeseables:**

Anemia secundaria a mielosupresión. Trombocitopenia. Leucopenia que se manifiesta por escalofríos, fiebre, tos, dolor lumbar, disuria. Neurotoxicidad. Nefrotoxicidad, hiperuricemia, nefropatía por ácido úrico. Náusea y vómito severos que comienzan 1 a 4 horas después de la administración y persisten 24 horas. Anorexia. Náusea y anorexia pueden persistir hasta una semana. Diarreas. Ototoxicidad, tinnitus. Hipokalemia, hiponatremia e hipocalcemia severas. Hipomagnesemia. Hipoglicemia severa. Alopecia.

---

**Erlotinib**

**Presentación:** cp de 100 mg y de 150 mg

**Indicaciones:**

Terapia de segunda línea en pacientes en carcinoma a células no pequeñas de pulmón localmente avanzado o metastásico., luego de fallo a la quimioterapia primera, terapia de primera línea junto a la Gemcitabina en adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, irresecable o metastásico.

**Posología:**

150 mg vía oral día en carcinoma células no pequeñas de pulmón,  
100 mg vía oral día junto con la gemcitabina en adenocarcinoma de páncreas.

**Precauciones:**

Uso cuidadoso junto con difenilhidantoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, warfarina.

**Contraindicaciones:**

Evite jugo de uvas

**Efectos indeseables:**

Rash acneiforme, diarrea, infiltrados pulmonares, anorexia, elevación de transaminasas, conjuntivitis, keratitis, perforación corneal (raro), hemorragia gastrointestinal (raro).

**Gefitinib**

**Presentación:** cp 250 mg

**Indicaciones:**

Terapia de segunda línea en pacientes en carcinoma a células no pequeñas de pulmón localmente avanzado o metastásico., luego de fallo a la quimioterapia primera.

**Posología:**

250 mg vía oral día en carcinoma células no pequeñas de pulmón,

**Precauciones:**

Uso cuidadoso junto con difenilhidantoina, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, warfarina.

**Contraindicaciones:**

Evite jugo de uvas

**Efectos indeseables:**

Rash acneiforme, diarrea, infiltrados pulmonares, anorexia, elevación de transaminasas, conjuntivitis, keratitis, perforación corneal (raro), hemorragia gastrointestinal (raro).